

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

1147

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN-paul REY

né le 4 février 1944 à NERONDES (CHER)

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

21/11

1969

TITRE de la THÈSE

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE de L'INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE au FRUCTOSE

A propos d'une observation chez un nourrisson

Président : M. ROSSIER

Professeur



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 19

69

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN-paul REY

ne le 4 février 1944 à NERONDES (CHER)

Externe des Hopitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

21 / 11

19

69

TITRE de la THÈSE

CONTRIBUTION à L'ETUDE de L'INTOLERANCE HEREDITAIRE au FRUCTOSE

A propos d'une observation chez un nourrisson

Président : M. ROSSIER

Professeur



A MA MERE , A MON PERE

Qu'ils trouvent ici le témoignage de  
mon affection

A MON FRERE

A MES SOEURS

A MA BELLE-FAMILLE

A MES AMIS



A MA FEMME

Qu'elle trouve ici le témoignage de  
mon Amour

A MON FILS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552201\\_0042](https://archive.org/details/IA41552201_0042)

A Monsieur le Professeur ROSSIER

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse

Qu'il reçoive, avec mes remerciements ,  
l'expression de mes sentiments  
respectueux



A Monsieur le Professeur ALISON

Qui m'a fait l'honneur de m'inspirer le sujet  
de cette thèse

Qui a bien voulu me confier des responsabilités  
dans son service

Qu'il reçoive ici l'expression de ma gratitude



Au Docteur J-P PLOUSSARD

Qui m'a fait approfondir et aimer la pédiatrie. et  
qui ne m'a pas ménagé ses conseils.

Qu'il reçoive ici l'expression de ma profonde  
gratitude



A MES MAITRES D'EXTERNAT

Docteur BRETON

Professeur BAUMANN

Docteur GUENIN

Professeur Ag B. DREYFUS

Docteur PARAF

Docteur MOULONGUET

Professeur DEBRAY

Professeur Ag ALISON



## PLAN

HISTORIQUE

PRESENTATION D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE

RAPPEL PHSYIO-PATHOLOGIQUE

L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE; DONNEES DE LA LITTERATURE

- Fréquence
- Génétique
- Age de découverte
- Données cliniques
- Données biologiques et anatomo-pathologiques
- Pièges diagnostiques

ASPECTS PARTICULIERS

TRAITEMENT ET EVOLUTION



## HISTORIQUE

L'histoire de l'intolérance au fructose a maintenant 13 ans. Nous en rappelons les étapes principales :

- En 1956, CHAMBERS et PRATT (5) décrivent brièvement un cas "d'idiosyncrasie au fructose", chez une malade de 24 ans, prise de nausées lors de l'absorption de fruits ou de sucre de canne. Ils notent la fructosémie, la fructosurie, mais ne mentionnent pas l'hypoglycémie, ni l'étude enzymatique. Ils proposent comme explication de ces troubles, l'accumulation d'un métabolite intermédiaire du fructose.

- En 1957, FROESCH, PRADIER et leurs collaborateurs (18) donnent une description magistrale de la maladie chez sept membres d'une même famille. Ils montrent la nature hypoglycémique des manifestations entraînées par l'absorption de fructose, ils envisagent la transmission héréditaire autosomique récessive de la maladie, et soulèvent l'hypothèse de son mécanisme ; l'existence probable d'un bloc métabolique au niveau du fructose 1 phosphate par défaut de la fructose 1 phosphate aldolase.

- En 1959, WOLFF et ses collaborateurs (53) rapportent la première observation de la maladie chez un nourrisson de 8 mois et retrouvent le trouble chez le père de celui-ci.

- En 1961, HERS (23) fournit la preuve directe de ce déficit fructoaldolasique par l'étude enzymologique d'une biopsie hépatique chez deux malades : l'une de DUBOIS, l'autre de JEUNE.

- En 1962, LELONG, ALAGILLE et collaborateurs (33) à PARIS, et SACREZ à STRASBOURG, publient deux autres cas d'intolérance au fructose chez des nourrissons de 4 mois et 1 mois et demi.

Depuis, la littérature s'est enrichie de nombreux cas d'intolérance au fructose, principalement chez l'enfant. Ces observations ont contribué peu à peu à enrichir les particularités de la symptomatologie et à préciser le mécanisme biochimique des troubles métaboliques.

On relève à ce jour, 63 observations publiées dans la littérature dont 37 concernent des nourrissons. On peut admettre que beaucoup n'ont pas été et ne sont pas publiées.



Désormais, l'intolérance héréditaire au fructose apparait comme une affection rare, certes, bien individualisée, dont le diagnostic doit être précoce et conduire à une attitude thérapeutique, simple en théorie, mais dont les conséquences sur l'évolution ne sont encore qu'imparfaitement connus.

L'observation présentée au cours de ce travail illustre un certain nombre de particularités qui ne sont pas nouvelles, mais qui se sont trouvées réunies chez ce nourrisson de un mois et demi.

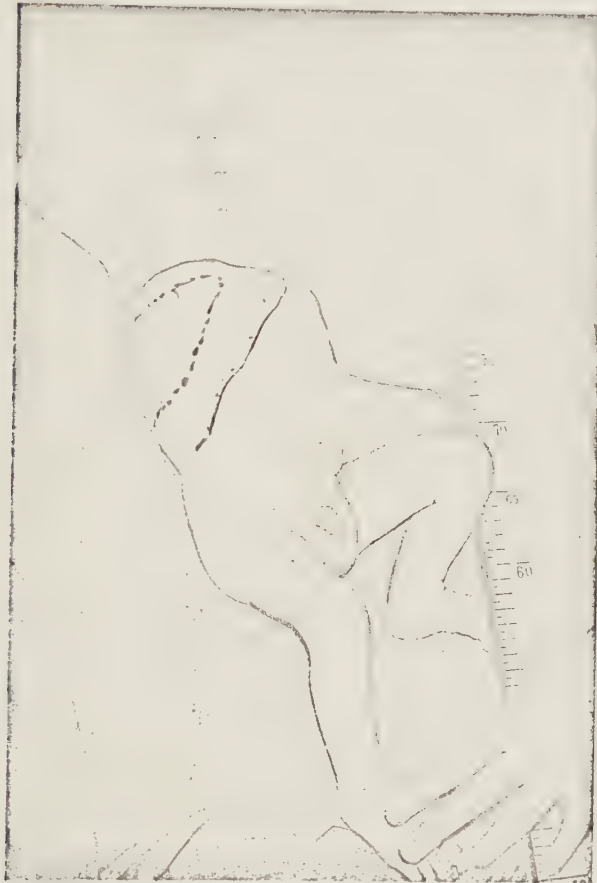
1

:::::~::~:



OBSERVATION

Antonio P., d'origine portugaise, est né le 21 decembre 1968.



4 mois et demi

ANTECEDENTS FAMILIAUX

La mère, âgée de 41 ans, vit en France depuis 6 ans. Après un interrogatoire rendu très difficile par la langue, on apprendra qu'elle a été mariée deux fois

Du premier mari, non consanguin, Madame P. a eu deux enfants, une fille et un garçon, âgés respectivement de 16 et 13 ans : tous les deux sont en bonne santé.



Du deuxième mari, non consanguin, elle a eu 3 garçons, dont le premier, âgé de 4 ans, est mort accidentellement ; le second, âgé de 18 mois, est décédé dans un tableau clinique de coma anurique avec acidose, hyperazotémie et hémorragies digestives, dans le service du Professeur JULIEN MARIE à l'hôpital des Enfants Malades. Quant au troisième, Antônio, âgé de 1 mois  $\frac{1}{2}$ , il entre dans le service du Professeur ALISON, à l'hôpital HEROLD, le 10 février 1969.

#### ANTECEDENTS PERSONNELS

La grossesse et l'accouchement semblent s'être déroulés normalement.

Le poids de naissance est "d'environ" 4 kilos : l'accouchement ayant eu lieu à domicile, l'enfant n'a pas été pesé.

Il n'y a pas eu d'ictère néo-natal.

#### HISTOIRE CLINIQUE

Au cours du premier mois, Antonio n'a aucun trouble digestif, mais rapidement, la mère consulte dans un centre de PMI pour une prise de poids à ses yeux insuffisante, malgré une alimentation au sein. On conseille à la mère de compléter ses tétées avec une cuiller à café de lait concentré sucré. Cette prise de lait concentré est suivie de l'apparition de vomissements. Madame P. change alors de lait et complète l'alimentation au sein par un lait dextri-maltosé. Ce régime semble, cette fois, bien toléré. Nous n'avons pas alors attaché toute l'importance nécessaire à ces phénomènes en partie reconstruits ~~a~~ postérieurement, car lorsqu'Antonio entre dans le service le 12/2/1969, c'est avec le diagnostic de pneumopathie aiguë avec dyspnée et cyanose. Son poids d'entrée est de 4200 g sa taille de 55 centimètres.

L'interrogatoire nous apprend que depuis 15 jours, l'enfant tousse est un peu fébrile malgré un traitement de Pénicilline, une désinfection nasale, un sirop antitussif. A peu près à cette période, d'importants rejets apparaissent après les biberons. Antonio n'a pas de diarrhée. A l'examen d'entrée, Antonio a un teint grisâtre, présente une polypnée avec tirage sus-sternal, une fièvre à 38°5.



fait entendre des râles bronchiques. La radiographie pulmonaire est normale. L'état du foie n'est pas précisé à ce moment. La pénicilline est maintenue, des aérosols fluidifiants, une oxygénothérapie discontinue et un sirop antihistaminique y sont adjoints.

L'alimentation est faite uniquement les premiers jours de lait maternel.

Quarante huit heures après son entrée, l'état général semble aggravé, le tirage est si important que l'on a recours à la corticothérapie; l'enfant a une diarrhée et le lait maternel est coupé à moitié par la carotte.

Le 15/2, l'état général reste médiocre (perte de poids, réapparition de la fièvre, cyanose unguéale, tirage, cornage, sans signes à l'auscultation pulmonaire), mais surtout l'examen de l'abdomen met en évidence une hépatomégalie, le foie déborde en effet de 3 travers de doigts le rebord costal ; il est de consistance ferme, et il n'y a pas de splénomégalie. L'importance de l'hépatomégalie ne paraît pas expliquée par l'état cardio-pulmonaire.

L'impression pessimiste du moment est d'autre part complétée par la survenue, au cours de l'examen, d'un vomissement noirâtre identifié par le papier réactif comme sanglant.

L'association d'une dyspnée laryngée ou laryngo-trachéale, de rejets récents et d'un vomissement sanglant fait évoquer la possibilité d'un obstacle sur l'axe aérien et on évoque, avant tout, un arc vasculaire anormal. Une nouvelle radiographie pulmonaire, un radiociné ma du larynx, un examen O.R.L. élimine toute anomalie laryngo-trachéale, mais le transit oesophago-gastrique objective un reflux gastro-oesophagien par béance cardiaque pouvant ainsi expliquer les rejets post-prandiaux, le vomissement sanglant.

Dans l'après-midi du 15/2, l'état général s'aggrave encore ; outre une cyanose importante et une acidose avec pH à 7,25 et déficit de bases de 13,5 mEq, il persiste des rejets sanglants, la fièvre est à 40° le poids est inférieur à 4 kilos.



Une perfusion est installée pour corriger l'acidose, et réhydrater l'enfant. On note aussi à chaque miction une albuminurie et une hématurie microscopique, mais pas de cétosurie, ni de glycosurie au papier réactif (Labstix).

Le 16/2, l'état clinique est meilleur, mais le foie semble avoir augmenté de volume, il mesure alors 9,5 cm, sur la ligne mamelonnaire.

Le 17/2, une laryngoscopie élimine définitivement toute origine laryngée à la dyspnée.

L'origine métabolique des troubles est alors envisagée, pour tenter d'expliquer l'importance de l'acidose, dont la dyspnée égarant par son caractère inspiratoire et bruyant, était probablement le témoin.

Le dossier du frère, décédé aux Enfants Malades, nous parvient, et l'on apprend, qu'au cours de son bref séjour, il avait présenté des manifestations hémorragiques avec thrombopénie à 40 000, une anurie, un coma ...

La vérification avait montré un gros foie de stéatose. Cliniquement, une glycogénose avait été évoquée, mais il ne semble pas que l'examen histologique recherchant une éventuelle surcharge de glycogène ait été pratiquée.

Ce même jour, Antonio présente d'importantes manifestations hémorragiques sous forme de moelena et d'hémorragies de sang rouge.

Un thrombotest incoagulable, un test rapide de dépistage d'une afibrinémie (F I test, laboratoire HYLAND), révélant un fibrinogène quasi inexistant, font demander une crase sanguine qui confirme :

- l'effondrement du fibrinogène (I) à 0,50 g/l
  - l'effondrement de la prothrombine (II) à moins de 10%
  - l'effondrement de la proconvertine (VI) à 12%
- la proaccélérine étant à 60%



Les plaquettes sont normales à 490 000 par mm<sup>3</sup>, mais les globules rouges sont à 2 850 000 avec une hémoglobine à 8,70g, au lieu de 3 170 000 le matin même.

On répare à la fois la perte sanguine et le déficit en facteur de coagulation en perfusant du sang, du fibrinogène, et du PPSB.

Le bilan hépatique ultérieur confirmera l'atteinte cellulaire

- bilirubine à 22 mg<sup>0</sup>/100

- hypoprotidémie à 46 g/l avec un cholestérol à 1,10 g/l; et une élévation des transaminases à 135 U. SGOT

132 U. SGPT

- les tests inflammatoires sont négatifs

Un dosage de l'acide lactique ( mais pratiqué sous perfusion de sérum glucosé ) est à 27 mg/100 ml, et la glycémie après de la perfusion est à 0,50 g%

- un test de la sueur se révèle normal à 52 mEq de Cl.

Devant ces signes cliniques, ces examens complémentaires et les antécédents du frère décédé dans un tableau de coma hépatique, on évoque alors deux diagnostics :

- celui d'une glycogénose par déficit en glucose - 6 - phosphatase : en faveur de cette hypothèse plaident l'histoire du frère, l'hépatomégalie dont on ignore si elle n'existait pas à l'entrée, l'importance de l'acidose, les signes rénaux interprétés comme le témoin d'une atteinte tubulaire, les troubles hémorragiques .

Contre cette hypothèse , l'absence de malaises évocateurs d'hypoglycémie, d'hypercorticisme, le caractère normal de la glycémie mesurée après arrêt de la perfusion, l'absence de cétose massive etc...

- celui d'une galactosémie congénitale

Cette hypothèse est évoquée chez cet enfant presque exclusivement nourri au sein depuis sa naissance, porteur d'une atteinte cellulaire hépatique avec déficit en facteurs de la coagulation dont l'existence



est connue au cours de cette maladie

Contre elle, plaident un développement psychomoteur satisfaisant, l'absence de cataracte à l'examen oculaire.

Le 18/2, on note encore l'existence dans les urines, d'albuminurie, de sang, mais pas de glucose, ni de corps cétoniques.

Une nouvelle alimentation excluant le lait, et s'adressant au Végélact C est instituée, devant l'éventualité d'une galactosémie.

Cette attitude, ainsi qu'il sera prouvé ultérieurement, va être à l'origine de la reprise des vomissements toujours attribués à la béance cardiale, et peut-être aussi de l'apparition de nouvelles manifestations hémorragiques, cette fois-ci non extériorisées, se traduisant cliniquement par une pâleur impressionnante et un ictère cutanéomuqueux, avec un chiffre de globules rouges à 1 860 000, une thrombopénie à 87 000, une nouvelle atteinte des éléments du complexe prothrombique.

L'importance de cette anémie paraît hors de proportion avec les hémorragies observées et, associée à l'ictère, évoque une hémolyse. Le compte des réticulocytes n'a pas été fait. L'état est très grave, confinant au coma avec hypothermie profonde.

Les gestes thérapeutiques suivants : transfusion ; PPSB ; vitamine K ; fibrinogène , sont entrepris. Le foie est toujours aussi volumineux, et on note un oedème des membres inférieurs attribué en partie à l'hypoprotidémie à 43 g/l, à laquelle on tente de remédier par l'apport d'albumine humaine.

Une acanthocytose spontanée pour 25% des hématies est un élément nouveau, contemporain de cette déglobulisation.

L'étude du pouvoir acanthocytaire montre, chez Antonio, après une heure d'incubation, 50% d'acanthocytes pour les globules du malade, dans leur sérum, et de 80% pour des globules témoins dans le sérum du malade. L'évolution de ce pouvoir acanthocytant sera envisagé plus loin.

La chromatographie des lipides, faite quelques jours plus tard, permet d'isoler 5 fractions dont quatre ( céphaline, lécithine, sphingo-



myéline et lysolécithine), sont considérées comme normales, par comparaison avec un plasma témoin, alors que la 5<sup>ème</sup> fraction, migrant entre lécithine et sphingomyéline, n'a pu être identifiée.

Le 22/2, soit 10 jours après son entrée, l'hypothèse d'une intolérance héréditaire au fructose (I.H.F) est soulevée, et immédiatement de nombreux éléments viennent l'étayer :

- Absence d'arguments formels en faveur

Ou d'une glycogénose ; pas de surcharge chez le frère, pas d'hypoglycémie franche, ni de cétosurie, réponse hyperglycémique normale à l'injection de 1 mg de Glucagon.

Ou d'une galactosémie : ni retard psychomoteur, ni cataracte, ni troubles au lait de sein.

- En faveur de cette probable intolérance au fructose, s'inscrivent les éléments de l'interrogatoire "policier" qui est alors repris, et duquel on apprend que les vomissements sont déclenchés par la prise d'une cuillerée à café de lait concentré complétant les tétées.

Il est facile alors de reconstituer toute l'histoire ; la prise de biberons de lait sucré au dextra-maltose (Materna) est parfaitement tolérée, le sirop anti-tussif a fait réapparaître les vomissements que l'inévitable soupe de carotte et le Végé lact sucré vont contribuer à aggraver, entraînant l'apparition de l'atteinte hépatique et tubulaire rénale, l'aggravation de l'état général, les troubles hémorragiques.

L'absence de méliturie s'explique par le mode de caractérisation utilisé, de façon systématique, faisant appel à un réactif enzymatique spécifique du glucose et ne révélant pas les autres sucres réducteurs. Il existe par contre une hyperaminoacidurie globale d'origine tubulaire.

A ces arguments, s'ajoutent ceux apportés par la maladie du frère, ( de même lit), probablement atteint d'une I.H.F. suggérant ainsi une hérédité autosomique.

Antonio reçoit alors un régime sans fructose ( lait de mère, crème de riz (Heudebert), tapiocaline).



Avec ce nouveau régime, on constate une régression du volume hépatique, la disparition des signes hémorragiques, une normalisation du bilan hépatique, des facteurs de coagulation.

Cependant, le gain de poids est resté minime du fait des troubles digestifs persistants (diarrhée à colibacille, stomatite, rejets ...) et de la survenue d'un nouvel ictère ; les examens vont permettre de confirmer qu'il s'agit bien d'une intolérance au fructose.

En effet, l'épreuve de charge au fructose par voie intra-veineuse (Laboratoire Professeur LESTRADET)\*, confirme l'anomalie métabolique

Chez l'enfant à jeun depuis 8 heures, on installe une perfusion de sérum salé à 9 ‰, et une heure après le début de la perfusion, pour éviter une majoration de la glycémie due au stress, on injecte 0,25 g/kg dans la tubulure, de fructose (Lévéulose - labor. BIOSEDRA)

On dose régulièrement aux 2, 5, 15, 30, 45, 60 et 70 ème minutes.

- la fructosémie (méthode SELIVANOFF)
- la phosphorémie
- les sucres réducteurs totaux (liqueur de FEHLING)
- la lactacidémie

La glycémie est obtenue par différence entre le taux de sucres réducteurs totaux et la fructosémie vraie; on peut constater (fig. n° 2 et 3) l'élévation rapide de la fructosémie et des sucres réducteurs totaux, alors que la glycémie diminue de façon brutale, puis plus lentement, avec un chiffre de 0,20 g/l à la 45° minute, de même à la 60° minute.

L'injection de 1 mg de Glucagon n'est suivie que d'une très faible augmentation de la glycémie (0,28 g ‰ à la 70° minute)

Alors que l'épreuve était bien supportée jusqu'à la 70° minute, d'importantes manifestations hypoglycémiques (sueurs profuses et état comateux), apparaissent, conduisant à interrompre l'épreuve par injection de glucosé hyper à 30%, relayé rapidement par le glucosé à 10%

\* que nous remercions d'avoir bien voulu effectuer cet examen



EPREUVE AU FRUCTOSE I.V

8 mai 1969

0,25g/kg

| Heure du<br>prélèvement | Sucres réduct.<br>: totaux g/l | Glycémie<br>: g/l | Fructosémie<br>: g/l | Phosphorémie<br>: mg/l |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| 0<br>Fructose           | 0,70                           | 0,70              | 0                    | 25,5                   |
| 2' 30                   | 1,18                           | 0,79              | 0,39                 | 30,5                   |
| 7'                      | 1,01                           | 0,60              | 0,41                 | 21,5                   |
| 16'                     | 0,70                           | 0,48              | 0,22                 | 25,5                   |
| 30'                     | 0,51                           | 0,45              | 0,05                 | 24                     |
| 45'                     | 0,27                           | 0,21              | 0,06                 | 20,5                   |
| 60'                     | 0,20                           | 0,20              | 0                    | 17                     |
| glucagon<br>1mg I.V     |                                |                   |                      |                        |
| 71'                     | 0,28                           | 0,28              | 0                    | 18                     |

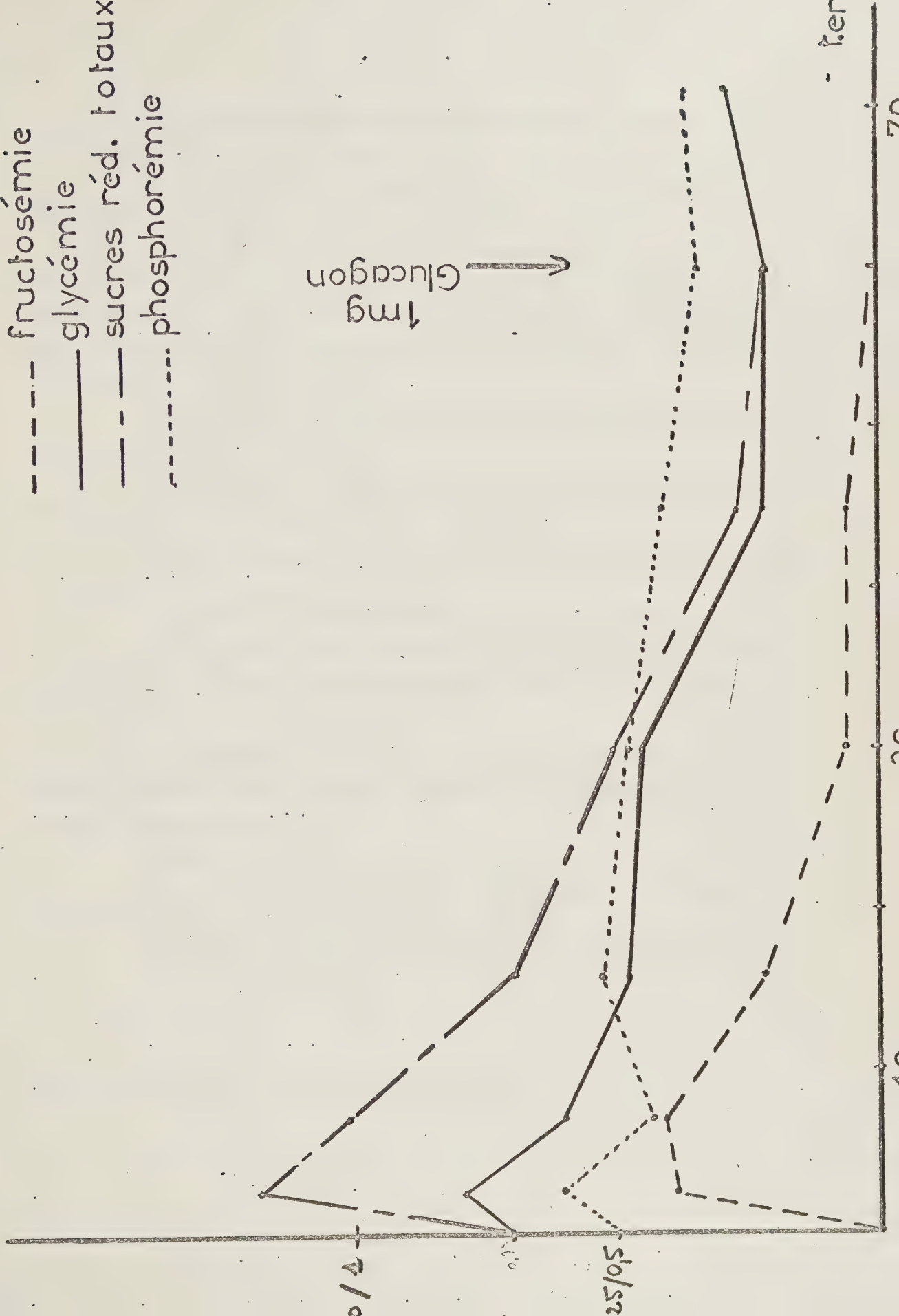
fig. 2



PIR, Antonio 0 25g/kg fructose I.V.

---- fructosémie  
 — glycémie  
 --- sucres réd. totaux  
 ..... phosphorémie

1mg  
Glucagon →





Les chromatographies successives des sucres urinaires n'ont jamais mis en évidence de fructose.

Le foie a de nouveau augmenté de volume, 2 cm de plus que la mesure précédente : 7 cm.

L'étude de la crase sanguine ( faite conjointement à l'épreuve de charge) met en évidence, comme l'a étudié ODIEVRE, la rapidité des perturbations du fonctionnement de la cellule hépatique , avec diminution des facteurs VII, II et X, sans modification du facteur V, mais avec un fibrinogène à 1,80 g %/100.

- une épreuve de charge en galactose Intra-veineuse et orale s'est montrée normale .

- d'autre part, le dosage de la galactourydyl transférase , effectué par le Professeur H. JEROME \* , est normal.

L'étude histologique hépatique effectuée par le Docteur FONTAINE\* objective :

- une stéatose hépatique modérée, diffuse mais nette
- une fibrose portale prélobulaire d'intensité moyenne, d'aspect non inflammatoire, sans néo-canalicules biliaires et sans fibrose intra-lobulaire.

La confirmation de l'I.H.F. a été fournie par l'étude enzymologique, effectuée par le Docteur F. SCHAPIRA ‡ du fragment de foie prélevé par biopsie chirurgicale.

Il existe en effet :

- une diminution considérable de l'activité de la 1- fructaldolase phosphate, égale à 5% de l'activité normale.
- le rapport  $\frac{F.1.6.P}{F.1.P}$  est à 5,6 pour une valeur normale de 1 à 1,2.

\* que nous remercions d'avoir bien voulu effectuer cet examen



# EXAMENS COMPLEMENTAIRES

| DATES |          |            |         |       |           |                |
|-------|----------|------------|---------|-------|-----------|----------------|
| :     | NFS      | : G.R      | : G.B   | : P.N | : Lympho. | : Plaquettes : |
|       | 12/2/69  | : 3 260000 | : 7000  | : 35  | : 65      | :              |
|       | 17/2/69  | : 3 170000 | : 7400  | : 53  | : 47      | :              |
|       | - 16 h - | :          | :       | :     | :         | :              |
|       | 17/2/69  | : 2 850000 | : 8000  | :     | :         | :              |
|       | - 19 h - | :          | :       | :     | :         | :              |
|       | 20/2/69  | : 1 860000 | : 12200 | : 56  | : 44      | : 87 000 :     |
|       | 21/2/69  | : 3 580000 | : 25000 | : 65  | : 35      | : 35 000 :     |
|       | 27/2/69  | : 3 080000 | : 12800 | : 74  | : 26      | : 250 000 :    |
|       | 31/3/69  | : 3 540000 | : 5000  | : 33  | : 67      | :              |
|       | 11/4/69  | : 4 100000 | : 7800  | : 52  | : 48      | :              |
|       | 9/5/69   | : 3 110000 | : 10200 | : 54  | : 46      | :              |
|       | 5/6/69   | : 3 900000 | : 10200 | : 42  | : 58      | :              |
|       | 10/6/69  | : 2 800000 | : 14200 | : 46  | : 54      | : 73 900 :     |

Tr

Tr

Tr

Tr

Tr

Tr

## ELECTROPHORESE DES PROTIDES

- 7/7/1969 -

|            |         |
|------------|---------|
| Albumine : | 62,25 % |
| Alpha 1 :  | 3,75 %  |
| Alpha 2 :  | 12,25 % |
| Béta :     | 9,5 %   |
| Gamma :    | 12,25 % |



Examens complémentaires -suite-

|             |        |        |        |        |   |
|-------------|--------|--------|--------|--------|---|
| DATES       | : 18/2 | : 21/2 | : 28/2 | : 8/7  | : |
| BH          |        |        |        |        |   |
| Bilirubine  | 22     | 15     | 53     | 5      |   |
| Thymol      | 3 UV   |        |        | 6,2 UV |   |
| KUNKEL      | 18 UV  |        |        | 22 UV  |   |
| Hanger      | ++     |        |        | N1     |   |
| Protides    | 46     | 47     | 53     | 73     |   |
| Cholestérol | 1,10   |        |        | 1,65   |   |
| Phosphate   | 26     |        |        | 13     |   |
| SGOT        | 135    |        | 53     | 73     |   |
| Tr SGPT     | 152    |        | 51     | 57     |   |

|                   |           |           |           |            |          |   |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|---|
| DATES             | : Fibrin. | : Compte  | : Prothr. | : Proconv. | : Accel. | : |
| Crase sang.       | : f (1)   | : prothr. | : f (2)   | : Stuart   | : f (5)  | : |
| 17/2              | 0,50      | 11%       | de 10%    | 12%        | 60%      |   |
| 22/2              | 2,20      | 65%       | 80%       | 46%        | 56%      |   |
| 27/2              |           |           | 85% + de  | 100%       | 100%     |   |
| 8/5               | 1,80      | 78%       | 87%       | 87%        | 100%     | ! |
| épreuve de charge |           |           |           |            |          | ! |
| 9/5               |           | 85%       | 75%       | 76%        | 100%     | ! |
| 10/5              | 1,70      | 100%      | 57%       | 87%        | 100%     | ! |

UREE

0,35 le 20/2/69



Après la confirmation de la maladie, et malgré un régime sans fructose, il faudra attendre 2 mois et demi, soit six mois après la mise au régime (22/2), avant d'avoir l'ébauche d'une évolution favorable sur la courbe de poids : en 3 semaines, ANTONIO prendra 500 grammes, il pèse, le 23 aout, 5 kg 300. Son poids d'entrée était de 4 kg 200.

Mais, malgré toute l'attention portée à cet enfant, deux erreurs de régime, "brèves" certes mais néfastes (emploi de lait saccharosé) et surtout la survenue d'une pneumopathie fébrile consécutive à une fausse route, viendront retarder la sortie de l'enfant.

Antonio sort, en hospitalisation à domicile, le 1er octobre, soit après 7 mois et demi d'hospitalisation. Il mesure alors 67 cms, et pèse 5 kg 750.

#### EN CONCLUSION

Il s'agit de l'observation d'un nourrisson de 1 mois et demi atteint d'une INTOLERANCE AU FRUCTOSE, révélée par l'apparition après l'introduction accidentelle du fructose chez un enfant soumis à une alimentation qui en était dépourvue, d'un tableau fait de vomissements, hépatomégalie, troubles hémorragiques par déficit en facteurs de la coagulation d'origine cellulaire, atteinte sévère de l'état général avec acidose et signes tubulaires rénaux.

Le diagnostic a été confirmé par l'épreuve de charge au fructose par voie intra-veineuse, mettant en évidence la chute de la glycémie, accompagnée de manifestations cliniques d'hypoglycémie, une baisse modérée de la phosphorémie et l'absence d'élévation de la lactacidémie. L'étude enzymologique hépatique affirme le bloc métabolique : diminution considérable de l'activité 1-phosphofructaldolase hépatique.



## RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le D fructose ou lévulose est un céto-hexose isomère du glucose et du mannose. On l'identifie dans les urines grâce à la réaction de SELIVANOFF et à la chromatographie sur papier unidimensionnelle.

Le fructose est photosynthétisé par les plantes et il constitue une source importante d'hydrate de carbone dans le régime de l'homme. On estime que l'homme consomme en moyenne entre 50 et 70 grammes de fructose par jour.

Après son absorption intestinale, le fructose est utilisé par l'organisme. Les principaux lieux d'utilisation sont le foie, la muqueuse intestinale et le tissu rénal qui, seuls, possèdent l'équipement enzymatique nécessaire. Mais certaines autres cellules (érythroblastes, leucocytes), utilisent le fructose en quantité très faible, et uniquement lorsque le glucose est absent, ce métabolisme se faisant par voie hétérokinasique. Dans le cas du cerveau, l'utilisation du fructose est nulle parce que le fructose n'est pas transporté dans le liquide interstitiel cérébral (FROESCH)

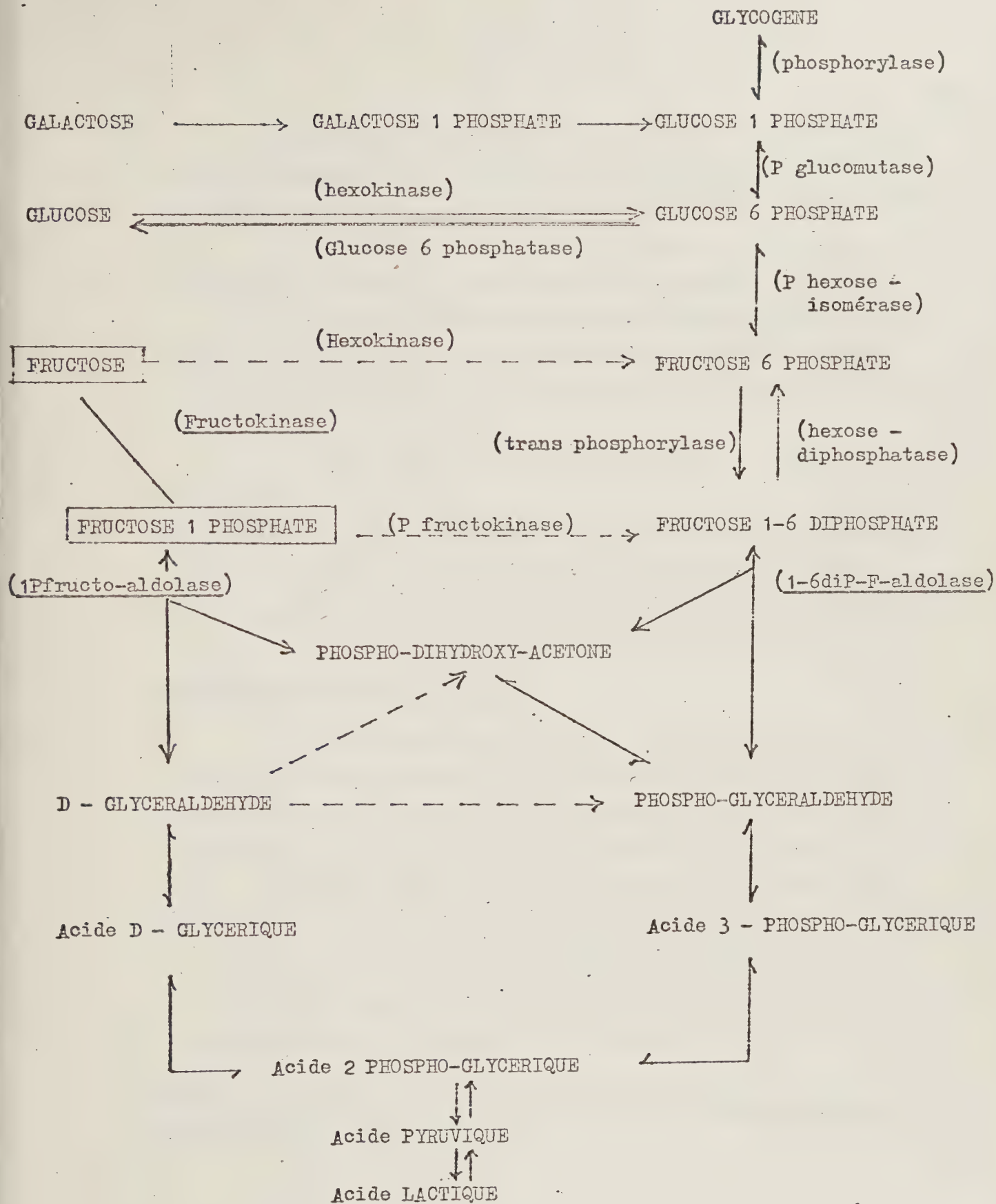
FROESCH a montré, d'autre part, que le tissu adipeux était capable de métaboliser le fructose, ce tissu serait alors l'un des lieux principaux du métabolisme extrahépatique du fructose, ce métabolisme se faisant par la voie hétérokinasique.

Le foie s'empare du fructose apporté par le sang beaucoup plus vite que le glucose (demi-vie biologique 18 minutes pour le fructose, contre 43 pour le glucose), et le métabolise rapidement.

Le mode de dégradation le plus important se fait par la voie principale fructokinase dont les principales étapes sont figurées sur le schéma de LEUTHARDT.

- En présence d'A.T.P., d'ions  $K^+$  et d'ions magnésium, le fructose est phosphorylé par la fructokinase en fructose 1 phosphate.







- Ce fructose est scindé par une aldolase en deux trioses dont l'un, la dihydroxyacétone phosphate est un produit normal de la glycolyse, et l'autre la D. glycéraldéhyde.

- La D. glycéraldéhyde peut, soit aboutir à l'acide pyruvique et à l'acide lactique, soit être transformé en phosphoglycéraldéhyde.

- Le phosphate dihydroxyacétone et le phosphoglycéraldéhyde peuvent se condenser en fructose 1-6-diphosphate qui évolue soit vers le glucose, ou le glycogène. Cette condensation est réalisée par une aldolase : 1.6 diphosphofructaldolase.

Il existe d'autre part deux voies accessoires du métabolisme du fructose :

- en l'absence de glucose, le fructose peut être transformé en fructose 6 - phosphate sous l'action de l'hexokinase non spécifique.

- dans le muscle, le fructose 1 phosphate peut être transformé en fructose 1.6 diphosphate grâce à une phosphofructokinase.

#### Explication biochimique de l'I.H.F

Le défaut enzymatique primaire est l'absence presque totale de l'enzyme hépatique qui scinde le fructose 1 phosphate en glycéraldéhyde et dihydroxyacétone. L'activité de la fructokinase hépatique en revanche étant normale, le fructose 1 phosphate s'accumule dans la cellule.

L'interprétation du déficit en aldolase a suscité deux hypothèses : pour HERS, il n'existerait qu'une aldolase hépatique, pour LEUTHARDT, il existe deux enzymes distincts; la 1 phosphofructaldolase est nulle ou très diminuée, et la 1-6 diphosphofructaldolase plus modérément abaissée.

Quant à FROESCH, il estime comme HERS que seule, l'absence de 1 phosphofructaldolase caractérise la fructosémie congénitale.

#### Conséquences du bloc métabolique et physiopathologie des manifestations anatomo-cliniques - (rappel) -



L'hyperfructosémie et la fructosurie peuvent être facilement expliquées par le bloc métabolique décrit ci-dessus. FROESCH et PRADER ayant mis en évidence une inhibition de la fructokinase par des concentrations élevées de fructose 1 phosphate, cette inhibition explique l'hyperfructosémie ; en effet, le fructose libre n'est plus phosphorylé ; cette inhibition cependant ne semble intervenir que lorsque la dose de fructose est forte, car si celle-ci est modérée, l'inhibition de la fructokinase n'est pas totale.

L'explication de l'hypoglycosémie, des désordres hépatiques, rénaux et des troubles de croissance pose encore des problèmes.

Après avoir éliminé l'hypothèse de DORMANDY d'une hypersécrétion d'insuline induite par l'augmentation du taux de fructose (travaux de POZZA, GAMANZINO, DUBOIS, CORNBLATH), la seule hypothèse vraisemblable restait la diminution de la libération hépatique du glucose. En faveur de cette hypothèse, les travaux de LOEB et DUBOIS avec du glucose marqué au C 14, ont mis en évidence une diminution du glucose marqué après ingestion de fructose et une absence de l'effet hyperglycémiant habituel du glucagon.

Pour FROESCH, l'accumulation de fructose 1 phosphate dans le foie inhiberait l'activité de la 1-6 diphosphofructaldolase, empêchant ainsi la néoglycogénèse et celle de la phosphoglucomutase empêchant la glycogénolyse.

DESBUQUOIS et coll. après épreuve au glucagon, à la dihydroxyacétone, au galactose, suggèrent l'existence de 2 blocs métaboliques induits par le fructose, l'un concernant la phosphorylation du glycogène, l'autre la transformation des trioses phosphates en fructose 1-6 diphosphate.

Certaines manifestations cliniques sont liées à l'hypoglycémie (sueurs, pâleur, vomissements, accès lipothymiques..); cependant, cette hypoglycémie ne peut expliquer les lésions rénales et hépatiques qui seraient dues à l'action "toxique" de l'accumulation de fructose 1 phosphate par inhibition des mécanismes oxydatifs normaux de la cellule (BONNEFOY (4)), entraînant pour la cellule hépatique l'altération globale de la



cellule, créant une atteinte fonctionnelle cellulaire et une sclérose, et pour la cellule rénale la protéinurie et l'hyperaminoacidurie.

Dans l'I.H.F., on ne trouve ni cataracte, ni retard psychomoteur car il n'existe pas de phospho-1 fructaldolase au niveau des cellules du cristallin et des cellules cérébrales, les quelques très rares cas d'atteintes cérébrales pourraient être expliqués par l'importance et la répétition des hypoglycémies, et leur conséquence sur le métabolisme énergétique des cellules cérébrales.



## L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE CHEZ LE NOURRISSON

### DONNEES DE LA LITTERATURE

I. LA FREQUENCE, malgré un nombre de cas inconnus et d'autres non publiés, semble être très voisine de celle de la galactosémie. Pour ODIEVRE (40), elle semblerait quatre fois plus fréquente.

II. LE CARACTERE FAMILIAL ET HEREDITAIRE semble manifeste. En effet, l'arbre généalogique établi par FROESCH et PRADER (18), lors de leur première observation, concernait sept malades, tous issus d'une même souche familiale.

CORNBLATH et coll. (7) décrivent une observation chez cinq malades d'une même famille.

D'autre part, en 1966, une consanguinité était observée dans dix cas.

La maladie semble toucher les deux sexes en proportion sensiblement égale.

L'étude héréditaire suggère l'existence d'une transmission récessive autosomique, la tare ne se manifeste qu'à l'état homozygote et restant latente chez les hétérozygotes.

Dans notre observation, l'étude de la famille est intéressante, car du premier mariage, les enfants sont bien portants et, des trois enfants du deuxième mariage :

- le premier est mort accidentellement
- le deuxième est mort dans un tableau de coma hépatique avec atteinte rénale (IHF probable)
- le troisième est ANTONIO

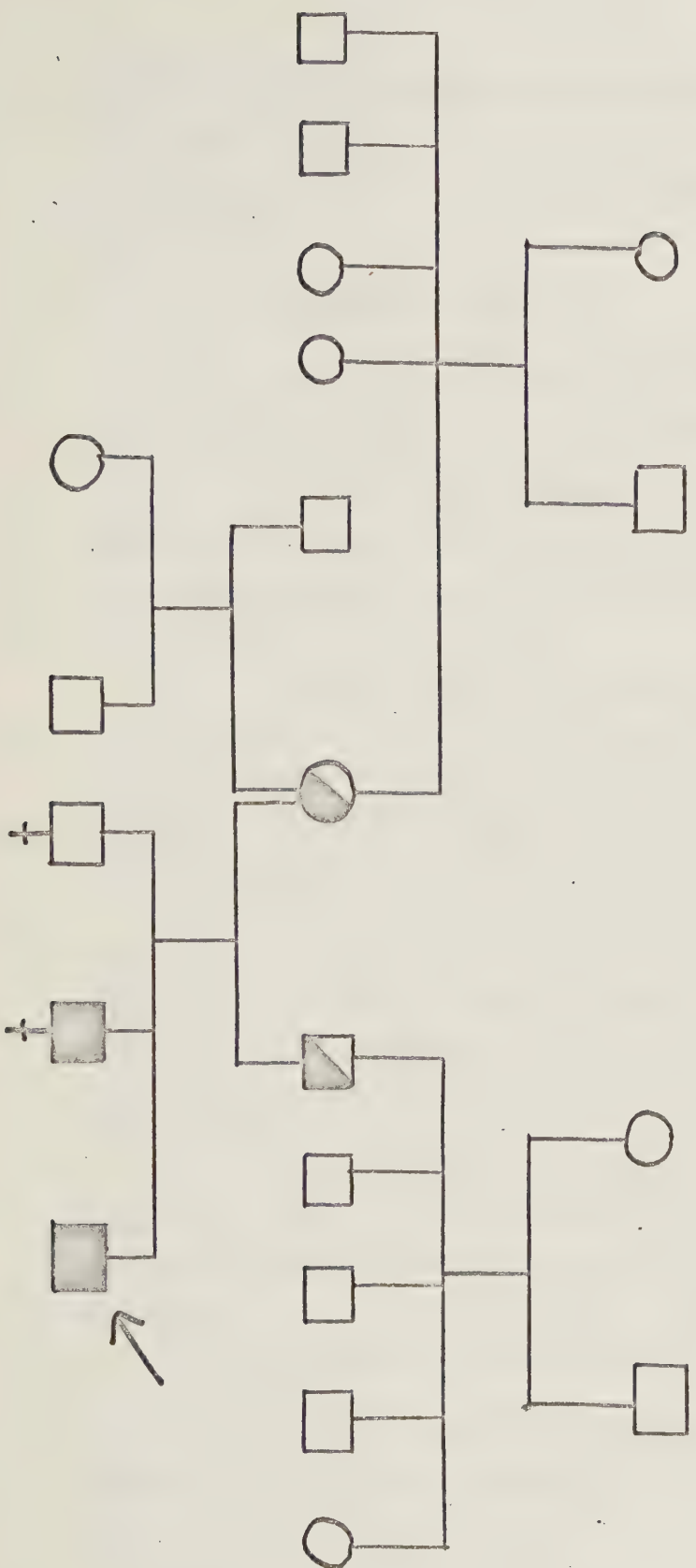
Cette atteinte des deux frères du même lit, alors que les enfants du premier lit sont indemnes, suggère bien une hérédité récessive. (fig5)

### III. AGE D'APPARITION DES PREMIERES MANIFESTATIONS

En avril 1969, sur 63 cas publiés dans la littérature, 37



PIR. Antonio





observations concernaient des enfants âgés de moins d'un an, dont 21 avant 6 mois.

Dans notre observation, l'affection se révèle à l'âge de un mois et demi.

#### IV. REVELATION DE LA MALADIE

C'est après l'introduction de fructose dans l'alimentation, qu'apparaissent les premiers symptômes, comme on le retrouve à postériori. Aussi le rôle du sevrage est-il dominant.

En effet, chez les enfants nourris au sein, c'est après le passage au lait sucré au saccharose qu'apparaissent les premiers troubles et la notion de sevrage récent, généralement facile à mettre en évidence, est capitale.

Chez les enfants nourris dès la naissance avec un lait sucré au saccharose, et chez qui les vomissements conduisent à évoquer toutes les autres affections organiques ou fonctionnelles pouvant être observées à cet âge et pouvant être associées (infections, malformations digestives ...), il faut savoir penser à l'intolérance au fructose.

Plus difficile, peut-être, le problème soulevé chez un enfant nourri au sein, mais recevant des jus de fruits, ou chez un nourrisson comme dans notre observation, alimenté de façon partielle ou exclusive avec un lait artificiel dextri-maltosé et chez lequel l'introduction, à l'occasion d'un changement dans l'alimentation, d'une quantité importante de fructose, est responsable de l'apparition des troubles.

Seule, en effet, l'analyse attentive des modifications intervenues dans le régime, avec la pensée d'IHF toujours possible, permet devant des vomissements, une stagnation pondérale, un sub-ictère, d'évoquer le diagnostic.

#### V . PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES

Dans la hiérarchie des symptômes, les premiers attirant l'attention sont les troubles digestifs.



- les VOMISSEMENTS apparaissent à la suite de l'ingestion de fructose; ces vomissements peu influencés par les sédatifs, par l'orthostatisme ou les épaissements, sont un signe précoce et quasi constant.

Dans une observation (6), l'enfant avait été hospitalisé pour vomissements acétonémiques, dans d'autres observations, les vomissements avaient entraîné une déshydratation. Leur existence comme nous l'avons signalé plus haut, est d'autant plus évocatrice que l'introduction du fructose est récente et non masquée.

Isolés, ils attirent déjà l'attention, mais posent le problème des vomissements du nourrisson si fréquents à cet âge (infection, malformations digestives ...). Le plus souvent, ils sont associés à d'autres éléments cliniques.

- L'absence assez remarquable de DIARRHÉE (sinon au décours d'une infection intercurrente), doit être notée.

- Les ACCIDENTS HYPOGLYCEMIQUES post-prandiaux se retrouvent dans la majorité des cas

. mineurs, le plus souvent, associant ou non pâleur, sueurs bouffées vaso-motrices, accès de cyanose, tremblement, tachycardie ...

. rarement majeurs, avec des troubles de la conscience parfois coma ou crise convulsive au masque trompeur.

- le Retard STATURO-POINDERAL existe presque toujours ; le poids est très souvent au dessous de celui d'un nourrisson sain, pouvant atteindre des déviations de l'ordre de moins 25 à moins 30%. L'importance de ce déficit semble liée à la précocité et à l'importance de l'intoxication par le fructose.

- Chez le nourrisson uniquement (dans 80% des cas), la palpation de l'abdomen met en évidence une HEPATOMEGALIE ferme, rarement dure, d'autant plus importante semble-t-il que l'intoxication au fructose se prolonge. Elle régresse sous l'influence du régime sans fructose.



Outre l'hépatomégalie, on peut noter dans certaines observations, l'existence d'une circulation collatérale, ou d'un ictère, d'une ascite, d'oedèmes et exceptionnellement d'un syndrome hémorragique ( 4 observations : 29, 40, 45, auxquelles s'ajoute la nôtre)

- Il n'y a pas de SPLENOMEGALIE, éliminant ainsi le diagnostic, de maladie de surcharge du système réticulo-endothélial.

Il n'y a d'autre part jamais eu de cataracte, ni de retard psychomoteur net, à moins d'une intoxication prolongée au fructose, avec accidents hypoglycémiques fréquents, comme ce fut le cas pour un malade de FROESCH et PRADER.

## VI. DONNEES BIOLOGIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les données biologiques sont capitales, associant à la fois des signes d'atteinte hépatique, d'atteinte rénale et parfois d'anomalie sanguine.

- L'ATTEINTE RENALE mérite d'être envisagée en premier lieu.

En effet, elle est en général précoce et associe le plus souvent une méliturie à une protéinurie et une hyperaminoacidurie.

La méliturie, essentiellement faite de fructose, est un symptôme capital quand il existe et qu'il est reconnu, ce qui n'est pas toujours le cas. En effet, elle peut être intermittente ou manquer ; quand elle existe, elle est toujours modérée ( 1 à 3 g/l). Elle est mise en évidence par les réactions qui caractérisent la présence de corps réducteurs dans les urines, comme par exemple la liqueur de FEHLING.

Trop souvent, à l'heure actuelle, la recherche systématique de "sucre" dans les urines se borne à rechercher la "glycosurie" et qui plus est en s'adressant à un réactif à la glucose oxydase (Clinistix), ne mettant en évidence que le glucose, si bien qu'une méliturie autre qu'une glycosurie risque d'être méconnue, comme cela a été le cas chez notre malade.

Le recours à une méthode non spécifique (Clinoréactif) éviterait de telles erreurs.



La méliturie dépend principalement de l'apport de fructose.

Une fois la méliturie mise en évidence, la caractérisation du sucre réducteur fait appel aux techniques habituelles. Plus que la détermination du pouvoir rotatoire ou la réaction aux osazones, c'est la chromatographie dans les heures qui suivent l'ingestion de fructose qui est utilisée

La protéinurie est plus fréquente ; d'origine tubulaire, elle peut être isolée ou associée à une leucocyturie.

Toute protéinurie chez un nourrisson doit faire penser à une maladie métabolique.

L'aminocidurie est assez souvent retrouvée : il s'agit d'une hyperaminocidurie globale, avec augmentation du nombre de taches qui sont plus étendues, plus colorées.

Dans certaines observations ( 33;35;46) l'atteinte tubulaire s'accompagne d'une acidose hyperchlorémique

- L'analyse détaillée de l'ATTEINTE HEPATIQUE montre une atteinte hépato-cellulaire avec

- hyperbilirubinémie mixte
- abaissement du cholestérol estérifié ( rarement dosé)
- une augmentation des transaminases de façon sensiblement parallèle
- une hypoalbuminémie

Le caractère normal des épreuves de floculation est classique, mais il est de peu de valeur pour le diagnostic chez le nourrisson avant 6 mois.

De l'atteinte cellulaire hépatique relève le déficit en facteurs de coagulation, récemment étudié, portant sur les facteurs II , VII, V et X, et peut-être sur le fibrinogène.

Le déficit du facteur V témoignerait d'une gravité accrue



L'examen histologique d'un fragment recueilli par biopsie met en évidence des altérations évoquant l'atteinte métabolique par l'association d'une stéatose et d'une fibrose.

- La stéatose, fréquente, est formée de fines gouttelettes, distribuées à l'intérieur des lobules hépatiques, ou à prédominance périlobulaire.

- La fibrose peut être portale, plus ou moins importante ; chez l'enfant, cette fibrose est le plus souvent intra-lobulaire isolant un ou plusieurs hépatocytes. On note parfois la présence d'infiltrat de cellule mononucléées, et accessoirement, on peut reconnaître l'agencement en formation arrondie, pseudo-acineuse, de quelques hépatocytes ; c'est l'image "en rosette" .

- LES MODIFICATIONS SANGUINES se rencontrent essentiellement chez le nourrisson, mais elles ne sont pas constantes. Elles sont caractérisées le plus souvent par une anémie hypochrome avec un chiffre de 3 à 4 millions de globules rouges et une hémoglobine oscillant entre 6 et 10 grammes.

Dans trois observations, dont la nôtre, il existait une anémie hémolytique avec acanthocytose ( 30;40)

- ANOMALIES DE LA GLYCOREGULATION

L'hypoglycémie apparaît après les repas, elle échappe le plus souvent aux techniques usuelles, qui dosent la totalité des corps ou des sucres réducteurs ; il faut donc la rechercher par une technique dosant le glucose vrai dans le sang.

- L'hypoglycémie provoquée est normale.

- L'épreuve au glucagon est normale.

Le diagnostic d'intolérance au glucose, déjà fortement soupçonné, sera confirmé par un examen indispensable ; l'épreuve de charge en fructose.

L'épreuve de charge en fructose est d'un intérêt capital ;



La voie d'admission la plus employée est la voie intra-veineuse, car elle a l'avantage sur la voie orale de ne causer ni nausées, ni vomissements

La dose de fructose à injecter est de l'ordre de 0,20 à 0,30 grammes/kg. Cette épreuve est idéale 8 à 10 jours après l'installation du régime sans fructose, les réponses hypoglucosémiques étant plus faibles avant ce délai.

FROESCH conseille de doubler, parfois même de tripler les doses de fructose chez les nourrissons ayant une importante hépatomégalie avec d'importantes perturbations de la fonction hépatique.

#### TECHNIQUE

Après un jeûne de 8 à 9 heures, on installe une heure avant l'injection de fructose, une perfusion de sérum salé isotonique, pour éviter les variations de la glucosémie induites par le stress et surtout pour permettre l'injection immédiate de sérum glucosé hypertonique si des manifestations hypoglucosémiques apparaissent.

On prélève du sang les 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 èmes minutes et on suit la glycémie, la fructosémie, le taux de phosphore inorganique du sérum.

#### RESULTS

L'hypoglycémie atteint les valeurs les plus basses, entre 45 et 90 minutes après l'injection de fructose et remonte spontanément après 90 à 120 minutes, mais des hypoglycémies graves de longue durée ont été observée après dose massive de fructose.

La fructosémie n'atteint jamais un taux très élevé, 80 à 100 mg%, mais parfois elle ne dépasse pas 20 mg%. Le taux maximum est atteint entre 5 et 15 minutes, et redescend rapidement à sa valeur initiale.

Le phosphore inorganique s'abaisse mais se normalise plus tôt que la glycémie. On note fréquemment une augmentation de l'acide urique et des acides gras non estérifiés.



L'injection de Glucagon et d'adrénaline n'antraine pas de remontée importante, de l'hypoglycémie, alors que les signes d'hypoglycémie disparaissent rapidement après injection de glucose.

On note parfois une fructosurie minime, une albuminurie et une hyperaminoacidurie transitoire.

## VII. L'ETUDE ENZYMOLOGIQUE

Elle permet de préciser le déficit enzymologique. Les fragments de foie sont prélevés soit par ponction biopsie, soit par biopsie chirurgicale. Cette étude met en évidence:

- Une fructokinase hépatique normale
- Une diminution de l'activité aldolasique hépatique vis à vis de la fructokinase 1-6 P et de la fructokinase 1-P ( on ne sait toujours pas si les activités aldolasiques envers le fructose 1 P et le fructose 1-6 P diphosphate sont exercées par une seule aldolase, (HERS) ou par deux enzymes (LEUTHARDT)

L'activité de l'aldolase est, par rapport à la normale de 20 à 25% vis à vis du fructose 1-6 diphosphate (DESBUQUOIS) et de 50% environ pour FROESCH. Elle est de 2 à 6% vis à vis du fructose 1 P.

Le quotient entre les deux activités aldolasiques, normalement autour de l'unité, est de l'ordre de 6 à 6,2 dans l'I.H.F



### PIEGES DIAGNOSTIQUES

Riche de nombreux symptômes, le tableau clinique de l'intolérance héréditaire au fructose n'est pas toujours d'emblée si caractéristique qu'il puisse s'imposer à un observateur non averti. Il n'est pas rare que d'autres diagnostics soient soulevés, plus ou moins faciles à éliminer, avant que soit cerné le véritable problème.

Chez le nourrisson, les MANIFESTATIONS CLINIQUES peuvent faire discuter :

#### A. Devant des vomissements

- L'INTOLERANCE AU LAIT de nature allergique pouvant entraîner un tableau clinique proche de celui de l'intolérance au fructose par la survenue de vomissements avec pâleur, collapsus après repas lacté.

Ce diagnostic sera éliminé par la réapparition des troubles lorsque le lait sera remplacé par une eau sucrée au saccharose.

- L'INTOLERANCE AU LACTOSE qui a en commun avec l'intolérance héréditaire au fructose :

- a. des troubles dyspeptiques (vomissements, stagnation pondérale).
- b. un syndrome tubulaire avec hyperaminoacidurie et méliturie
- c. un caractère familial avec troubles semblables dans la famille.

Mais cette affection comporte une diarrhée importante faite de selles mousseuses, acides, de pH inférieur à 5 et contenant de l'acide lactique en quantité importante, dont la constatation conduit à la mise en évidence de la lactosurie, et à l'épreuve de charge au



lactose, avec débacle diarrhéique, présence de glucose et galactose dans les selles, tous signes bien différents de ceux observés dans l'I.H.F

- LA GALACTOSEMIE CONGÉNITALE, due à un déficit en galactose uridyl transférase se rapproche plus de l'IHF par

- a. Le début précoce des troubles
- b. Les troubles dyspeptiques à type de vomissements.
- c. L'hépatomégalie
- d. Le syndrome tubulaire rénal
- e. Les crises sudorales et hypoglycémiques.

Mais elle sera éliminée par l'absence de cataracte, l'absence de galactosurie à la chromatographie, les épreuves de charge, l'étude enzymatique du globule rouge.

#### B. Devant l'hépatomégalie

- LA GLYCOGENOSE DU TYPE HEPATO-RENAL, par déficit en glucose 6 phosphatase, où on retrouve une hépatomégalie, avec retard staturo-pondéral, crises hypoglycémiques. Mais le diagnostic est éliminé par l'absence de ces crises hypoglycémiques à jeun, et leur survenue après un repas, l'absence de cétose sanguine et urinaire ( l'épreuve au glucagon entraînant une réponse hyperglycémiant mais faible dans l'I.H.F), l'absence d'obésité facio-tronculaire ( quoiqu'un cas ait été signalé par ODIEVRE)

- L'HEPATITE, CIRRHOTIQUE OU NCN, devant la découverte d'une hépatomégalie de consistance ferme, s'accompagnant de signes plus ou moins nets d'atteinte hépato-cellulaire ( dans la littérature 29 observations) est souvent évoquée . Bien souvent, l'origine métabolique d'un tel tableau n'est suspectée qu'après une analyse critique des circonstances d'apparition des vomissements, voire seulement sur l'aspect histologique à la ponction biopsie inhabituel pour une hépatite ( association stéatose-fibrose portale discrète non inflammatoire), sans nécrose hépatocytaire ..



En effet, les autres arguments biologiques sont pauvres. La négativité des tests de floculation n'est pas un argument différentiel, les tests ne devenant positifs qu'à partir de 3 mois dans la majorité des hépatites néo-natales

C. Devant les manifestations hypoglycémiques de la maladie, on peut discuter

- L'HYPOGLYCEMIE RECURRENTE PAR SENSIBILITE A LA LEUCINE maladie de COCKRANE et PAYNE, présentant outre un caractère familial, une expression clinique sous la forme d'un syndrome hypoglycémique pouvant s'identifier à celui de l'I.H.F ( crises sudorales, convulsions, perte de connaissance, tachycardie ...)

Les troubles sont aggravés par les repas riches en leucine, et apparaissent souvent lorsque l'enfant est au lait de vache contenant, à valeur calorique égale, deux fois plus de leucine que le lait maternel. L'épreuve à la leucine permet de faire le diagnostic.

- LES HYPOGLYCEMIES POST-ALIMENTAIRES DE CONN avec ses anomalies de l'épreuve de tolérance au glucose.

D. Devant une méliturie et avant son identification par la chromatographie, on discute :

- Non pas tant une GLYCOSURIE par diabète sucré exceptionnel à cet âge, ou d'origine rénale (par tubulopathie), que le contraste entre la réduction de la liqueur de FEHLING et la négativité de la réaction à la glucoseoxydase qu'

\* une MELITURIE d'un autre type permet d'éliminer

- a. méliturie de surcharge, due à un excès alimentaire en sucre (immaturité néo-natale)
- b. méliturie physiologique faite de pentoses après ingestion de fortes quantités de fruits ( chez le nourrisson plus âgé)



Après identification par la chromatographie, on élimine :

- LA FRUCTOSURIE essentielle , découverte d'examen systématique ne s'accompagnant d'aucune manifestation clinique.

Les facteurs d'élimination sont d'après FROESCH :

- a. l'existence d'une fructosurie uniquement après ingestion de fructose et non à jeun.
- b. une fonction hépatique normale
- c. un métabolisme de glucose et galactose normal, la prise de fructose n'induisant pas d'hypoglycémie

- LA FRUCTOSURIE ALIMENTAIRE, après ingestion abondante de fructose et sans aucune manifestation clinique.

- LES FRUCTOSURIES NEO-NATALES, dues à une immaturité des enzymes hépatiques.

Enfin, il n'est pas rare que les éléments du diagnostic disparaissent quand, du fait des vomissements ou d'une déshydratation, les enfants sont perfusés par du sérum glucosé, donc placés sous régime sans fructose, privant ainsi le clinicien de tous les signes.



## ASPECTS PARTICULIERS DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE

### AU FRUCTOSE

Nous voudrions attirer l'attention sur certains caractères particuliers, que peut présenter l'intolérance héréditaire au fructose.

Signalés dans d'autres observations de la littérature de façon isolée ou associée, ils ont fait l'objet d'une mise au point récente au cours d'une étude sur ce sujet (ODIEVRE)

Ces particularités se sont trouvées réunies chez notre petit malade

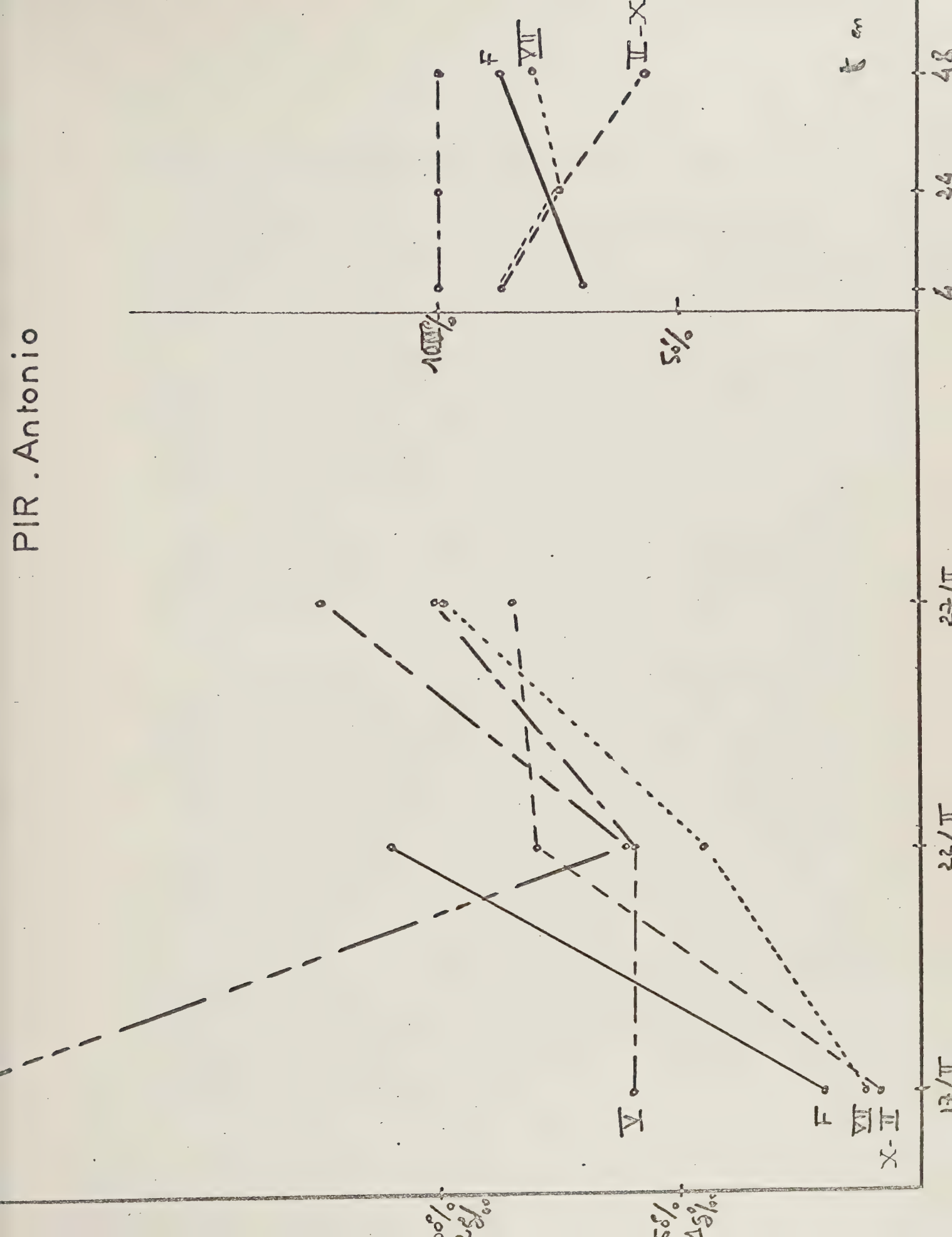
- LES TROUBLES HEMORRAGIQUES ont en effet été, pendant quelques jours, au premier plan du tableau clinique, comportant hématomes et mœlena, ils trouvaient leur origine dans un effondrement des facteurs de la coagulation (II , VII , X) associés à un déficit en facteur V et en facteur I, témoins d'une atteinte hépato-cellulaire sévère.

Rappelons ici que le frère de notre petit malade est décédé dans un tableau de coma avec hémorragies digestives.

Les hémorragies ont rarement l'intensité de celles que nous avons observées. Elles ont été signalées dans quelques observations de la littérature (30, 45) et dans une des neuf observations rapportées par ODIEVRE (40), qui a analysé la nature des troubles de la coagulation au cours d'épreuves de charge en fructose, réalisées dans 5 observations d'I.H.F du nourrisson.

Ainsi qu'il est montré dans cette étude, l'administration de fructose est suivie d'une baisse des facteurs II, V, VII et X de la coagulation, dès la deuxième ou la quatrième heure, la correction ne survenant







qu'entre la 24 et la 48 ème heure après la fin de la perfusion.(40).

- Nous avons fait des constatations analogues au cours de la charge en fructose chez notre petit malade. Celle-ci a entraîné en effet chez lui une baisse modérée en facteurs VII, X, un peu plus accentuée en facteur II, sans modification du taux du facteur V.

- Un point particulier est l'importance du déficit en fibrinogène (facteur I) dans notre observation. Effondré au cours de l'état sévère initial, puis revenu à un taux normal, il s'abaisse au cours de l'épreuve de charge en fructose à la 4ème heure, puis se relève à la 48 ème heure (fig. 6)

- Un tel déficit en fibrinogène n'est signalé que dans une des observations rapportées par ODIEVRE (40) où il a été constaté chez un enfant considéré comme atteint d'une cirrhose avec hémorragies digestives, avant l'identification de la maladie.

- On ne peut retenir, chez notre malade, l'hypothèse d'une fibrinolyse, non plus qu'une hypofibrinémie d'autre cause que l'insuffisance cellulaire hépatique. Aucun argument en particulier ne peut être évoqué en faveur d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminé, malgré la constatation d'une thrombopénie à 87 000 puis 35 000 / mm<sup>3</sup>.

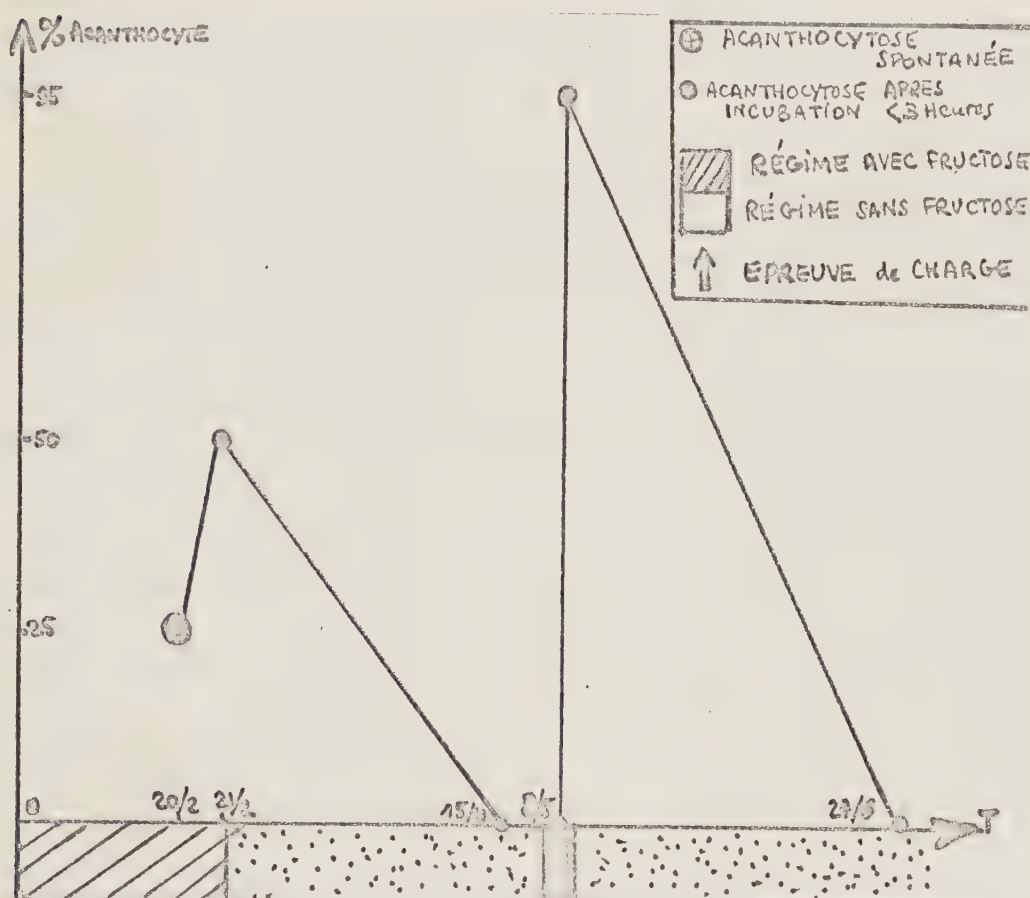
En effet, l'atteinte des facteurs VII et X, relevant de l'atteinte cellulaire hépatique, non modifiés en cas de C.I.V.D ne permet pas de retenir ce diagnostic; quant à la thrombopénie, elle peut s'observer dans l'insuffisance hépato-cellulaire grave.

- Celle-ci paraît seule en cause et si l'on admet que l'origine du déficit en facteurs de la coagulation se trouve dans un blocage de la synthèse de ces facteurs sous l'influence du fructose ou d'un métabolite intermédiaire (ODIEVRE), le déficit en facteur I est un témoin de la gravité de l'atteinte hépatique.



- La survenue d'une anémie hémolytique avec acanthocytose a été rapportée pour la première fois dans une observation d'I.H.F chez un nourrisson par KAPLAN et coll. (30). Présente dans une des observations d'ODIEVRE, elle avait été considérée comme un argument en faveur de l'origine infectieuse de l'atteinte hépatique.

-L'existence d'une acanthocytose spontanée, chez notre malade nous a été signalée par Melle le Docteur SARRUT \* qui a bien voulu étudier pour nous le pouvoir acanthocytant du sérum et son évolution.



\* Que nous remercions bien vivement ici



On peut observer que la diminution de l'acanthocytose spontanée, et du pouvoir acanthocytaire du sérum après la suppression du fructose de l'alimentation est loin d'être immédiate.

On sait d' autre part que des modifications des hématies rappelant celles observées dans l'aB lipoprotéinémie congénitale, sous le nom d'acanthocytose, ont été décrites au cours de poussées d'hémolyse de certaines affections hépatiques sévères.

Décrites d'abord chez l'adulte, au cours de cirrheses et de pancréatites, elles ont été observées avec une certaine fréquence chez l'enfant dans des processus hémolytiques ( cirrheses de diverses origines, anémies hémolytiques curables par la vitamine E, hépatite néo-natale )

Le rôle de l'hémolyse souligné dans ces observations existe-t-il chez notre petit malade ?

La chute du nombre des globules rouges à deux numérations successives de 2 850 000 à 1 800 000/mm<sup>3</sup>, suggère une destruction hémolytique, bien qu' on puisse discuter de l'étiologie de cette anémie, dans laquelle l'hémorragie digestive a pu jouer son rôle. Le compte des réticulocytes n'a pas été fait.

La part jouée par des déséquilibres lipidiques dans la genèse de cette acanthocytose a été abondamment soulignée, sans que le mécanisme intime en soit parfaitement élucidé.

Dans les poussées d'hémolyse, observées au cours des différentes maladies hépatobiliaires, un déséquilibre paraît exister entre les facteurs protecteurs de la membrane érythrocytaire et les facteurs hémolysants.

L'acanthocytose traduirait la fragilité de cette membrane, dont la déformation particulière dépend d'une agression extrinsèque ou d'un défaut intrinsèque.

Le déséquilibre lipidique a été signalé dans l'intolérance héréditaire au fructose (30-40)



Chez notre petit malade, la lactescence du sérum à jeun, reflet d'une hyperlipidémie nous a frappés, comme elle avait frappé dans deux observations d'ODIEVRE.

Si le dosage des lipides totaux n'a pu être pratiqué, en raison de difficultés de prélèvement et si l'abaissement du cholestérol total au cours de la période de gravité initiale, reflète très probablement l'abaissement de la fraction estérifiée due à l'insuffisance hépatocellulaire, nous avons pu faire pratiquer à deux reprises une chromatographie des lipides en couche mince.

La première, du 4 mars, a permis d'isoler 5 fractions. A coté des fractions céphaline, lécithine, sphingomyéline, lysolécithine, considérées comme normales par comparaison avec un plasma témoin, il existait une cinquième fraction, migrant entre lécithine et sphingomyéline et qui n'a pu être identifiée.

Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser une étude des phospholipides.

La deuxième chromatographie pratiquée le 17 avril, après 6 semaines de régime sans fructose, alors que l'acanthocytose spontanée avait disparu et que le pouvoir acanthocytant du sérum, nul à la deuxième heure était de 50% à la 24 ème heure (hématies du malade et d'un témoin), montrait la persistance atténuée d'une cinquième fraction, de même site de migration.

Les perturbations du métabolisme lipidique paraissent être devoir intégrées, (ODIEVRE) dans le cadre plus complexe des retentissements de l'I.H.F sur le métabolisme hydrocarboné et lipidique dont les strigmates connus sont l'hypoglycémie, l'exagération de la lipolyse avec élévation des acides gras non estérifiés, l'hypertriglycémie, la stéatose hépatique.



## TRAITEMENT ; EVOLUTION ; PRONOSTIC

Le traitement de l'intolérance au fructose est simple en théorie. Il consiste à supprimer toute source de fructose de l'alimentation.

En pratique, il en est autrement, car la suppression "totale" du fructose semble très difficile à obtenir, et des erreurs de régime peuvent émailler l'évolution, soit par discipline difficilement consentie, soit plutôt par la difficulté d'établir une liste complète des aliments dépourvus de fructose.

Sans vouloir établir une liste complète de tous les aliments contenant du fructose, nous dressons ci-dessous un tableau des principaux aliments interdits et autorisés, en nous appuyant sur les données tirées de la littérature.



| Catégories<br>d'aliments        | AUTORISES                                                                                                            | INTERDITS                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Produits laitiers               | Laits non sucrés ;<br>fromage ; yaourts<br>naturels                                                                  | Laits en poudre sucrés, laits<br>condensés sucrés, yaourts et<br>laitages sucrés et aromatisés                                                                                                                                                                   |
| Produits d'ori-<br>gine animale | viandes, poissons<br>oeufs                                                                                           | Aliments infantiles du commerce                                                                                                                                                                                                                                  |
| matières<br>grasses             | Beurre, huiles, mar-<br>garine, saindoux                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fruits                          | Aucun                                                                                                                | Tous                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Légumes                         | haricots verts, poi-<br>reaux, salades ver-<br>tes, autres que cel-<br>les mentionnées ci<br>contre                  | chicorée, endive, carotte, navet,<br>tomate betterave, salsifis, topinam-<br>bour, oignon, petit pois, asperge, artii-<br>chaud, épinard, haricots-grains, lentil-<br>le, soja, marron, châtaigne, Légumes ho-<br>mogénéisés: Falli Gallia Jacquemaire<br>Nestlé |
| Farines                         | farines naturelles<br>de blé, seigle, maïs,<br>riz, orge, avoine, pa-<br>tes, sémoule, tapioca<br>riz, farine Sinlac | Farines sucrées, farines composées<br>du commerce contenant souvent du<br>fructose, farine contenant du soja<br>pain, biscuits sucrés, pâtisseries<br>pain d'épices.                                                                                             |
| Produits<br>sucrés              | glucose, maltose,<br>dextri-maltose, lac-<br>tose, sucaryl,<br>saccharine                                            | sucres de canne, de betterave, d'é-<br>rable. Miel, confiture, chocolats<br>pâtisserie, glace du commerce, Nou-<br>gats, pâtes de fruits, bonbons.                                                                                                               |
| Boissons                        | eau, thé, café, cacao<br>pur sans saccharose                                                                         | bière, cidre, poiré, limonade, sodas,<br>jus de fruits, coca-cola, vin, banania.                                                                                                                                                                                 |
| Condiments                      | sel, poivre, vinaigre,<br>moutarde, muscade                                                                          | poudre de vanille, cannelle                                                                                                                                                                                                                                      |
| Médicaments                     |                                                                                                                      | Tous sirops, dragées, granulés<br>et autres préparations à toujours<br>identifier                                                                                                                                                                                |



Quant au problème de la pomme de terre, certains auteurs la contrindiquent (1), car elle peut contenir des traces de saccharose, d'autres la prescrivent mais après l'avoir testée, et d'autres, tels ODIEVRE ALAGILLE, FROESCH ne la contrindiquent pas.

L'expérience nous a montré que la pomme de terre ne convenait pas à notre jeune malade. En effet, quelques temps après la prise de quelques cuillerées, l'enfant avait de nouveau des vomissements, et la courbe de poids se cassait.

Il faut retenir aussi que le lait de femme contient aussi une quantité minime de fructose,  $0,5 \text{ g}^{\circ}/\text{oo}$  à  $1,50 \text{ g}^{\circ}/\text{oo}$ , suivant la prise de fructose de la nourrice

Le lait de vache en contient environ  $1 \text{ g}/\text{l}$ , la quantité quotidienne ne devant pas dépasser 300 ml ( 47)

Il existe aussi certaines conserves spéciales pour enfants, ne contenant pas de fructose :

|              |   |                   |
|--------------|---|-------------------|
|              | : | veau-vermicelles  |
|              | : | boeuf-veau        |
| GUIGOZ       | : | haricots verts    |
|              | : | poulet-riz        |
|              | : | <u>épinards</u>   |
|              | : | viande diététique |
|              | : | boeuf-veau        |
| JACQUEMAIRE: | : | haricots verts    |
|              | : | poulet-semoule    |
|              | : | <u>poulet-riz</u> |
| NESTLE       | : | poulet-légumes    |

Il ne faudra pas omettre d'ajouter au régime sans fructose un supplément de vit. C (50 à 100 mg/jour), en utilisant une préparation ne comportant ni saccharose ni fructose.



L'EVOLUTION de la maladie ne peut se concevoir que sous régime sans fructose

Il semble cependant préférable d'envisager cette évolution dans un avenir proche et lointain.

- Dans un avenir proche, d'après les observations de la littérature, il semble que l'efficacité du régime sans fructose soit immédiate et spectaculaire autant sur les signes cliniques que biologiques.

Dans la majorité des cas publiés, le premier signe d'efficacité du régime est l'amélioration souvent remarquable de l'état clinique de l'enfant, avec disparition des vomissements, diminution progressive de l'hépatomégalie, et surtout reprise staturo-pondérale (avec vitesse de croissance ascendante parvenant à combler plus ou moins vite sauf quelques cas, le retard accumulé. Dans d'autres cas, peu nombreux, il a fallu attendre un délai relativement long après le régime pour voir apparaître une reprise de poids notable.

A coté de ces évolutions "favorables", on a pu, malgré le régime sans fructose, observer un décès (47).

En 1966, le pronostic semblait excellent, mais il semble actuellement que cette attitude doive être nuancée. (41)

En effet, les études histologiques hépatiques faites chez 8 nourrissons atteints d'IHF, -suivant un régime sans fructose, 27



Cinq ans ont montré :

- Après un recul de deux mois à

1. La persistance de la stéatose hépatique avec aggravation dans plusieurs observations.

2. Une tendance à la régression de la fibrose, totale dans plusieurs observations, pour la fibrose interlobulaire, mais modérée quant à la fibrose portale.

De cette étude ressort que, malgré un régime sans fructose, le foie n'est normal chez aucun sujet. A l'origine, de ces anomalies, deux explications sont proposées .

La possibilité d'une absorption de fructose régulière, minime, certes, malgré une surveillance continue, n'est pas exclue ; mais il semble plus important de constater qu'il existe chez tous ces enfants, un déséquilibre majeur du régime, associant une ration glucidique insuffisante ( 13% au dessous de la normale) à une ration lipidique trop importante (15% au dessus de la normale)\* Il semble donc nécessaire de ne pas seulement interdire les sucres contenant fructose et saccharose, mais de prescrire systématiquement les autres sucres ; sans cela, la poursuite d'un régime riche en lipides entrainera à plus ou moins brève échéance, une stéatose hépatique " expérimentale", aux conséquences défavorables pour le sujet

Les controles histologiques réguliers, dans l'avenir, permettront alors de surveiller et d'apprécier les conséquences d'un plus juste équilibre de la ration.

Ce n'est qu'à ces différentes conditions que l'on pourra, pronostiquer un avenir serein et il est absolument nécessaire pour y parvenir de bien faire prendre conscience aux parents de la nécessité impérieuse de cette surveillance, si nous ne voulons pas aller au-devant d'échecs désolants.



### CONCLUSIONS

Quelques années ont suffi pour faire de l'intolérance héréditaire au fructose (IHF) une des plus intéressantes parmi les erreurs innées du métabolisme.

Nous présentons une observation personnelle d'IHF chez un nourrisson. Elle s'inscrit dans le cadre des formes sévères et précoces de la maladie.

Le développement d'un état de cachectisation avec hépatomégalie croissante, hémorragies digestives et insuffisance hépatocellulaire s'explique en partie par la méconnaissance d'un apport récent de fructose dans l'alimentation, l'analyse insuffisante des données de l'anamnèse, l'ignorance d'une méliturie possible, par suite de l'utilisation d'une méthode trop spécifique de dépistage de la glycosurie.

L'erreur métabolique reconnue, le diagnostic a pu être confirmé par le profil caractéristique de l'épreuve de charge en fructose intra-veineuse, l'image histologique hépatique évocatrice d'atteinte métabolique par l'association d'une stéatose et d'une fibrose non inflammatoire, et enfin par l'étude enzymologique hépatique apportant la preuve du déficit en activité 1-phospho-fructaldolase et à un degré moindre, en 1-6 diphospho-fructaldolase.

Le bloc métabolique créé par ce déficit et conduisant à l'accumulation de fructose 1 phosphate dans la cellule hépatique, rénale et intestinale, est responsable des manifestations cliniques et biologiques maintenant bien connues de la maladie.

Celle-ci associe de façon diverse des vomissements, des malaises hypoglycémiques post-prandiaux, un retard du développement staturo-pondéral, une hépatomégalie avec atteinte hépatocellulaire plus ou moins sévère, une atteinte tubulaire rénale, dont la méliturie non constante n'est qu'un des éléments.



Les difficultés de diagnostic sont réelles : méconnaissance d'un éléments cliniques ou biologiques d'orientation, analyse insuffisante des troubles et leur association, critique incomplète des renseignements de l'interrogatoire, modification du tableau clinique par suppression méconnue de l'apport de fructose.

La constatation des vomissements apparus après le sevrage d'une atteinte tubulaire, à fortiori d'une hépatomégalie, devait conduire chez un nourrisson à évoquer rapidement le diagnostic, à supprimer le fructose de l'alimentation, et à le confirmer par un examen simple, réalisé sous une surveillance attentive en raison du risque d'hypoglycémie : l'épreuve de charge en fructose intra-veineuse.

Certains caractères particuliers, récemment décrits ou étudiés, ont été observés dans notre cas :

- troubles hémorragiques par déficit en facteurs de la coagulation secondaire au blocage des synthèses hépatiques, et reproduits par l'épreuve de charge en fructose.

- Anémie hémolytique avec acanthocytose, dont l'existence est à rapprocher des perturbations du métabolisme lipidiques constatées.

La suppression du fructose de l'alimentation, attitude thérapeutique logique commandée par le défaut enzymatique est suivie de l'amélioration, puis de la disparition des troubles.

Certaines difficultés dans la réalisation pratique du régime sont soulignées, ainsi que les incertitudes à long terme de ces enfants qui ne sont peut-être pas à l'abri des conséquences ou de l'apport méconnu du toxique, ou d'un déséquilibre glucido-lipidique de leur ration alimentaire ; -



## BIBLIOGRAPHIE

1. BADOUAL J. , MACHINOT  
Régimes d'exclusion  
Feuilletts du Praticien ; Nov. I , 1968 ; T 33 N° 10
2. BERNHEIM M. . FRANCOIS R.  
Les melituries non diabétiques chez l'enfant  
XV° congrès des pédiatres de langue française , 1955
3. BLACH & SIMPSON  
Fructose intolerance  
Brit. med. J. 1967 ; N° 5572 , 158
4. BONNEFOY S.  
L'intolérance héréditaire au fructose  
Thèse Lyon , 1961
5. CHAMBERS R.A. et PRATT R.T.C.  
Idiosyncrasy to fructose  
Lancet , 1956 II 340
6. CHAPTAL J. , JEAN R. , BONNET H. , CASTEL J.  
Vomissements acétonémiques symptomatiques d'une intolérance congénitale au fructose de deux sœurs.  
Arch. franç. pédiat. 1968 ; 25 , 745
7. CORNBLETH M. , ROSENTHAL I.M. , REISNER S.H. , coll.  
Hereditary fructose intolerance  
New engl. J. med. , 1963 ; 269 , 1271
8. DEBUSQUOIS B.  
L'intolérance héréditaire au fructose ( déficit constitutionnel en  
Rev. int. hépat. 1956 , 1965 ; 15 , 1



9. DESBUQUOIS B. , LARDINOIS R. , GENTIL C. , ODIEVRE M.  
Effets d'une surcharge en phosphate de sodium sur l'hypoglycémie  
dans onze observations d'intolérance au fructose  
Arch. fr. pediat. 1969 ; 26 , 21
10. DORMANDY T.L. , PORTER R.J.  
Familial fructose and galactose intolerance  
Lancet 1961 ; 1 , 1189
11. DUBOIS R. , LOEB H. , LAGAL F. , TOPPET M.  
Etude clinique et anatomopathologique de deux cas d'intolérance  
au fructose  
Pédiat. 1965 ; 20 (1) , 5 , 14
12. DUBOIS R. , LOEB H.  
Erreurs congénitales concernant les métabolismes des hydrates de  
carbone  
Bruxelles med. 1962 ; 42 , 373 , 399
13. DUBOIS R. , LOEB H. , OOMS A.  
Etude d'un cas d'hypoglycémie fonctionnelle par intolérance au  
fructose  
Helv. paed. Acta 1961 ; 16 , 90
14. DUBOIS R.  
Déficits enzymatiques congénitaux intéressant l'utilisation des  
glucides  
Ann. Nestlé N° 39 ; 1963



15. DURAND P.

Intolérance au fructose

Min. Pédiat. 1964 ; 16 , 548

16. FROESCH E.R , PRADER A. , LABHART A.

Die hereditäre fructoseintoleranz

Helv. paediat. Acta 1959 ; 14 , 99

17. FROESCH E.R , WOLF H.P. , BAITSCH H. , PRADER A.

Hereditary fructose intolerance. An inborn defect of hepatic fructose 1 phosphate splitting aldolase

Ann. J. med. 1963 ; 34 , 151

18. FROESCH E.R , PRADER A. , LABHART A.

Die hereditäre Fructoseintoleranz eine bisher nicht bekannte Stosvechselstörung.

Schweiz med. wsch. 1957 ; 87 , 1168

19. FROESCH E.R

Métabolisme du fructose, fructosurie essentielle et intolérance héréditaire au fructose.

revue du praticien 1965 ; XV , 1899

20. GENTIL C. VALETTE A.M. , LEMONNIER A. , COLIN J. , ODIEVRE M.

Etude du métabolisme glucidique au cours de l'intolérance héréditaire au fructose. Essai d'interprétation de l'hypoglycosémie.

Rev. fr. étude clin. biol. 1964 ; 9 , 596



21. GENTIL C. , COLIN J. , VALLETTE A.M. , ALAGILLE D. , LELONG M.  
 Etude du métabolisme glucidique au cours de l'intolérance héréditaire au fructose. Essai d'interprétation de l'hypoglycémie.  
 Rev. fr. étude clin. biol. 1964 ; 9 , 596
22. HERS H.G. , JACQUES P.  
 Hétérogénéité des aldolases.  
 Arch. intern. physiolog. 1953 ; 61 , 260
23. HERS H.G. , JOASSIN G.  
 Anomalies de l'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose  
 Enzym. biol. clin. 1961 ; 1 , 4
24. HERS H.G.  
 Augmentation de la glucose 6 phosphatase dans l'intolérance au fructose  
 Rev. int. hépat. 1962 ; 12 , 777
25. HERS H.G.  
 La fructokinase du foie  
 Bioch. biophysica Acta 8 , 416 ; 1952
26. HERS H.G.  
 Le métabolisme du fructose  
 Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur  
 Arscia ed. Bruxelles 1957
27. JALVHARI L.  
 Etude du métabolisme glucidique au cours de l'intolérance héréditaire au fructose. A propos de trois observations.  
 Mémoire pour le titre d'assistant étranger - Paris, 1968



28. JEUNE M. , PLANSON E. , COTTE J. , BONNEFOY S.  
 L'intolérance héréditaire au fructose. A propos d'un cas.  
 Pédiatrie 1961 ; 16 , 605
29. KAPLAN M. , STRAUS P. , BREVART P. , BEDU , SAADA J.  
 Etude clinique et biologique d'un cas d'intolérance au fructose  
 chez un nourrisson.  
 Sem. Hop. Paris 1963 ; 39 , 2733
30. KAPLAN M. , STRAUS P.  
 Cirrhose avec acanthocytose chez un nourrisson fructosémique.  
 Arch. Franç. Pédiat. 1967 ; 24 , 704
31. KÖHLIN P. , MELIN K.  
 Hereditary fructose intolerance in four swedish families  
 Acta Paed. scand. 1968 ; 57 , 24
32. LAMY M. , ROYER P. , FREZAL J. , REY J.  
 Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant  
 Masson et Cie. ed. Paris 1968 ; 56
33. LELONG M. , ALAGILLE D. , GENTIL C. , COLIN J.  
 Intolérance héréditaire au fructose ( deux observations )  
 Arch. franç. Pédiat. 1962 ; 19 , 841
34. LEUTHARDT F. , STUHLFAUTH K.  
 Biochemische physiologische med klinische probleme des fructo-  
 sesteffwechsels.  
 M. medizinische grundlagenforschung - Stuttgart 1960



35. LEVIN B., SWODGRAW G.

Fructosienia

Ann. J. med. 1968 ; 45 , 826

36. MARIANI R. , UNAL D. , RAQUET J. , SIJNO A. , BERNARD R.

Stéatose hépatique et intolérance au fructose

Arch. franç. pediat. 1962 ; 24 , 380

37. MASS R.E. , SMITH W.R. , WALSCHE J.R.

The association of hereditary fructose intolerance and renal tubular acidosis

Ann. J. med. sci 1966 ; 257 , 516

38. NIKKILA E. , SOMERSALO O. , RITKANEN E. , PERHEENTREPA J.

Hereditary fructose intolerance in inborn deficiency of liver aldolase complex.

Metabolisme 1962 ; 11 , 727

39. NIVELON J.L. , MATHIEU M. , KISSIN C. , COLLOMBEL C. , CORRE J.

Intolérance au fructose. Observation et mécanisme physiopathologique de l'hypoglycosémie.

Ann. pediat. 1967 ; 43 , 3133

40. ODIEVRE M.

Les difficultés de diagnostic dans l'intolérance héréditaire au fructose chez le nourrisson.

Arch. franç. pediat. 1969 ; 26 , 5/19



41. ODIEVRE M. , GAUTIER

Intolérance héréditaire au fructose du nourrisson. Evolution des lésions histologiques hépatiques sous traitement diététique prolongé.

Arch. franç. pediat. 1969 ; 26

42. PERHEENTUPA J. , PITKANEN E. , NIKKILA E.A.

Hereditary fructose intolerance. A clinical study of four cases.

Ann. pediat. 1962 ; 8 , 221

43. PFLIMLIN

Contribution à l'étude de l'intolérance au fructose.

Thèse medec. Strasbourg 1964 , n° 57

44. ROBIN-GERARD

Intolérance héréditaire au fructose. A propos d'un nouveau-cas

Thèse medec. Bordeaux 1966 N° 5

45. ROSSIER A. , MIHAUD G. , COLIN J. , JOB J.C

Intolérance congénitale au fructose. Deux cas familiaux avec étude biochimique in vitro

Ann. franç. pediat. 1966 ; 23 , 533

46. ROYER P. , LESTRADET M. , HABIB R. , LARDINOIS R. , DESBUQUOIS B.

Intolérance héréditaire au fructose

Bull. mem. soc. med. hop. Paris, 1964 ; 115 , 805

47. SACREZ R. , JUIF J.G. , REPAIS P. , SOFATZIS J. , DOUROC N.

Un cas mortel d'intolérance au fructose. Etude biochimique et enzymatique

Pédiatrie 1962 ; 17 , 875



48. SCHAPIRA F.

La fructose-1-phosphaldolase du sérum

Path. biol. 1961 ; 9 , 63

49. SCHAPIRA F. et G. , DREYFUS J.C.

La lésion enzymatique de la fructosurie bénigne

Enzyma. biol. clin. 1961 ; 1 ; 170

50. STEINITZ H. , MIZRACHI B. ; STEINITZ K.

Essentielle fructosurie Untersuchungen des intermediären

Stoffwechsels bei intraveinöser fructosebelastung

Schweiz med. Wschr 1963 ; 93 , 751

51. TCHERNIA G.

Etude du comportement érythrocytaire dans les affections hépatobiliaires néonatales.

Thèse Paris, 1968

52. TCHERNIA G. , NAVARRO J. , BECART R. , CASASOPRANA A.

Anémie hémolytique avec acanthocytose et dyslipidémie au cours de deux hépatites néo-natales.

Arch. franç. pédiat. 1968 ; 25 , 729/43

53. WOLFF H. , ZSCHOCKE D. , WEDEMEYER F.W. , HUBNER W.

Angeborene hereditäre fructose intoleranz

Klin. Wschr. 1959 ; 37 , 693

54. ZALITIS J. , OLIVER I.T.

Inhibition of glucose phosphate isomerase by metabolic intermediates of fructose

Biochem. J. 1967 ; 102 , 753



Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr ROSSIER

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. MALLET





